EMPEROR-Reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Pozadí: U nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus inhibitory sodíkglukózového kotransportéru 2 (SGLT2) inhibitory snižují závažné příhody srdečního selhání. Jsou potřeba další důkazy pro SGLT2 inhibitory pro nemocné se srdečním selháním, především u těch s výrazně sníženou ejekční frakcí a se zvýšenými natriuretickými peptidy.

Metodika: Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 3 730 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 40 %, aby dostali empagliflozin 10 mg denně nebo placebo k jejich doporučené medikaci. Primární kombinovaný cíl byl kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Dalším sekundárním cílem bylo ovlivnění renálních funkcí.

Výsledky: Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl u 361 nemocných z 1 863 (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 z 1 867 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$). Efekt empagliflozinu na primární cíl byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a u nemocných léčených či neléčených sacubitril valsartanem. Především byl empagliflozinem snížen počet hospitalizací ($p < 0,001$). Snížení glomerulární filtrace bylo taktéž nižší na empagliflozinu než na placebo. Výskyt hypotenze, renální dysfunkce či hypoglykemie byl v obou skupinách stejný.

Závěr: Mezi širokým spektrem nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí empagliflozin snižuje riziko kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání, bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Klíčová slova: empagliflozin, srdeční selhání, diabetes mellitus.

EMPEROR-Reduced trial: empagliflozin in patients with heart failure and low ejection fraction

Background: In patients with heart failure with and without diabetes, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) reduce the risk of serious heart failure events. More evidence is needed regarding the effects of SGLT2 inhibitors in patients across the broad spectrum of heart failure, including those with markedly reduced ejection fraction and higher natriuretic peptide levels.

Methods: In this phase III, placebo-controlled trial, we randomly assigned 3,730 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40 % or less to receive either empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes and hospitalization for worsening heart failure. A secondary endpoint was effect on renal functions.

Results: Over a median of 16 months, the primary outcome occurred in 361 of 1,863 patients (19.4 %) in the empagliflozin group and in 462 of 1,867 patients (24.7 %) in the placebo group (hazard ratio, 0.75; 95 % confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; $P < 0.001$). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients with and without diabetes and in those taking and not taking sacubitril/valsartan. The total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (hazard ratio, 0.70; 95 % CI, 0.58 to 0.85; $P < 0.001$). The rate of decline in eGFR was slower in the empagliflozin group than in the placebo group. The frequency of adverse events related to hypotension, renal dysfunction, and hypoglycemia did not differ between the treatment groups.

Conclusions: Across a broad spectrum of patients with heart failure and a reduced ejection fraction, empagliflozin reduced the risk of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, regardless of the presence or absence of diabetes and background therapy for heart failure.

Key words: empagliflozin, heart failure, diabetes mellitus.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spinar@gmail.com

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(4): 238–241

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2020

Tab. 1. Vstupní a vylučovací kritéria

Vstupní kritéria		Vylučovací kritéria
Věk ≥ 18 let (Japonci, věk ≥ 20 let) při screeningu		IM, coronární by pass nebo jiný kardiologický zákrok, CMP nebo TIA ≤ 90 dní před návštěvou 1
Chronické SS NYHA třída II–IV		
HFrEF (LVEF ≤ 40%) a zvýšené NT-proBNP		Po OTS, nebo na čekací listině pro OTS
EF (%)	NT-proBNP (pg/ml) Pacienti bez FiSi*	Akutně dekompenzované SS BPs ≥ 180 mmHg na 2. návštěvě Symptomatická hypotenze a/nebo BPs < 100 mmHg
≥ 36 to ≤ 40	≥ 2 500	
≥ 31 to ≤ 35	≥ 1 000	
≤ 30	≥ 600	
≤ 40% + SS posledních 12 měsíců	≥ 600	
Léčba CHSS podle platných guidelines		eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² nebo dialýza
Další vstupní kritéria dle zvážení		Další vylučovací kritéria dle zvážení

*Cut of NT-proBNP pro pacienty s FiSi dvojnásobná
Packer M et al. Eur J Heart Fail 2019; 21: 1270

Tab. 2. Baseline charakteristika 1

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1 863)	Placebo (n = 1 867)
Věk (roky) – průměr ± SD	67,2 ± 10,8	66,5 ± 11,2
Ženy – počet (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
Rasa – počet (%)		
Bílá	1 325 (71,1)	1 304 (69,8)
Černá	123 (6,6)	134 (7,2)
Asijská	337 (18,1)	335 (17,9)
Jiná nebo chybějící	78 (4,2)	94 (5,0)
Region – počet (%)		
Severní Amerika	212 (11,4)	213 (11,4)
Latinská Amerika	641 (34,4)	645 (34,5)
Evropa	676 (36,3)	677 (36,3)
Asie	248 (13,3)	245 (13,1)
Jiná	86 (4,6)	87 (4,7)
NYHA třída – počet (%)		
Třída II	1 399 (75,1)	1 401 (75,0)
Třída III	455 (24,4)	455 (24,4)
Třída IV	9 (0,5)	11 (0,6)

Data on file; Packer et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Úvod

U nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním rizikem SGLT2 inhibitory snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a závažné nežádoucí renální příhody, což je efekt, který není pozorován u jiných perorálních antidiabetik. Ve velkých klinických studiích snižovaly SGLT2 inhibitory riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí pod 30 % (1, 2). Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod, včetně renálních transplantací (1, 3). Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykémie, protože jiná antidiabetika snižují glykémii dokonce více (4).

Metodika

EMPEROR-Reduced byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie.

Pacienti a sledování

Vstupní a vylučovací kritéria ukazuje tabulka 1. Baseline charakteristiku ukazují tabulky 2, 3 a 4. Zařazování byli muži i ženy starší 18 let s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40 %. Pacienti měli mít maximální léčbu srdečního selhání, tedy diuretika, ACE inhibitory, sartany nebo sacubitril/valsartan, betablokátory,

blokátory mineral kortikoidních receptorů a pokud bylo indikováno i přístrojovou léčbu (defibrilátory či kardiostimulátory). Cílem bylo zařadit maximální počet pacientů s ejekční frakcí < 30 %.

Screening trval 4–28 dní a pokud nemocní splňovali vstupní kritéria, byli randomizováni na placebo nebo empagliflozin 10 mg denně. Pacienti byli pravidelně sledováni s posouzením NYHA klasifikace, Kansaského dotazníku (KCCQ) a nežádoucích účinků. Kromě vitálních funkcí byly pravidelně sledovány některé biomarkery, jako glykovaný hemoglobin, natriuretické peptidy a renální funkce. Glomerulární filtrace byla měřena i 30 dní po ukončení studie.

Cílem studie byla doba k první příhodě definované jako kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie byla definována, že bude ukončena po dosažení 841 primárních cílů. Předpokládal se 15% roční výskyt primárního cíle, proto protokol plánoval dobu sledování 18 měsíců při zařazení 2 800–4 000 nemocných.

Tab. 3. Baseline charakteristika 2

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1 863)	Placebo (n = 1 867)
Body mass index (kg/m²) – průměr ± SD	28,0 ± 5,5	27,8 ± 5,3
Tepová frekvence (úderů/min) – průměr ± SD	71,0 ± 11,7	71,5 ± 11,8
Systolický krevní tlak (mmHg) – průměr ± SD	122,6 ± 15,9	121,4 ± 15,4
Ejekční frakce levé komory (%) Počet (%) s EF ≤ 30 %	27,7 ± 6,0 1 337 (71,8)	27,2 ± 6,1 1 392 (74,6)
NT-proBNP (pg/ml) – průměr (IQR), Počet (%) s NTproBNP ≥ 1 000 pg/ml	1 887 (1 077, 3 429) 1 463/1 862 (78,6)	1 926 (1 153, 3 525) 1 488/1 866 (79,7)
Příčina srdečního selhání – počet (%) Ischemická Neischemická	983 (52,8) 880 (47,2)	946 (50,7) 921 (49,3)
Kardiovaskulární historie – N (%) Hospitalizace pro SS v posledních 12 měsících Fibrilace síní Diabetes mellitus Hypertenze	577 (31,0) 664 (35,6) 927 (49,8) 1 349 (72,4)	574 (30,7) 705 (37,8) 929 (49,8) 1 349 (72,3)
eGFR (ml/min/1,73 m²) – průměr ± SD Počet (%) s eGFR < 60	61,8 ± 21,7 893/1 862 (48,0)	62,2 ± 21,5 906/1 866 (48,6)

Data on file; Packer et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Tab. 4. Baseline charakteristika 3

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1 863)	Placebo (n = 1 867)
Medikace pro srdeční selhání – N (%) ACE inhibitor Angiotenzin receptor blokátor (ARB) Angiotenzin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) Blokátor mineralokortikoidních receptorů (MRA) Beta blokátor	867 (46,5) 451 (24,2) 340 (18,3) 1 306 (70,1) 1 765 (94,7)	836 (44,8) 457 (24,5) 387 (20,7) 1 355 (72,6) 1 768 (94,7)
Přístrojová léčba – N (%) Implantabilní kardioverter-defibrilátor* (ICD) Srdeční resynchronizační léčba† (CRT)	578 (31,0) 220 (11,8)	593 (31,8) 222 (11,9)

Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Graf 1. Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání**Primární cíl: KV mortalita nebo hospitalizace pro srdeční selhání**

ARR – Absolute Risk Reduction; RRR – Relative Risk Reduction; NNT – Number Needed to Treat. Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Graf 1. Hospitalizace pro srdeční selhání**Základní sekundární cíl: celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání (první i opakované)**

Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Výsledky

Nemocní byli zařazováni od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019 v 565 centrech ve 20 zemích a bylo zařazeno 1 863 nemocných na léčbu empagliflozinem a 1 867 na placebo. Vstupní charakteristika nemocných se nelišila. Průměrný věk byl 67,2 ± 10,8 let ve skupině s empagliflozinem a 66,5 ± 11,2 let v placebové skupině. Většina nemocných (1 399, resp. 1 401) bylo klasifikováno jako NYHA II. Polovina nemocných měla anamnézu diabetes mellitus, 73 % mělo ejekční

frakci < 30 %, 79 % mělo NTproBNP > 1 000 pg/ml a 48 % mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a téměř 20 % užívalo angiotenzin receptor neprilysin inhibitor, AC-I byly podávány u téměř 50 % nemocných a sartany u 25 % nemocných.

Studie byla ukončena pro úmrtí, nežádoucí účinky, nebo na přání pacienta u 482 nemocných užívajících empagliflozin a 511 užívajících placebo. U 21 (0,6 %) nemocných nebyl znám jejich stav při ukončení studie. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců.

Výsledky

Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$) (graf 1).

Počet pacientů léčených empagliflozinem potřebných na zabránění jedné příhody z primárního cíle byl 19.

Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně

Graf 3. Renální funkce

Kompozitní renální cíl (renální selhání nebo významné zhoršení eGFR)

Pacienti v riziku								
Placebo	1 867	1 592	1 501	1 136	1 058	681	357	259
Empagliflozin	1 863	1 599	1 532	1 155	1 062	687	391	276

HR 0,50
(95 % CI 0,32; 0,77)

Empagliflozin:
30 nemocných s příhodou
Počet: 1.6/100 patientských let
Placebo:
58 nemocných s příhodou
Počet: 3.1/100 patientských let

Kompozitní renální cíl je definován jako chronická dialýza, nebo transplantace ledvin.
Data on file; Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

nemocných s i bez diabetes mellitus. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí 30 % a méně. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril valsartanem.

Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílech. Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl statisticky významně nižší ($p < 0,001$) (graf 2) a pokles glomerulární filtrace byl menší po empagliflozinu ($p < 0,001$) (graf 3). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového diabetes mellitus. Celkem 249 (13,4%) nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2%) v placebové skupině zemřelo (NS).

Diskuze

Léčba empagliflozinem snížila primární cíl o 25 %, což bylo dáno především snížením hospitalizací pro srdeční selhání, které byly sníženy o 31 %. Toto bylo pozorováno u nemocných s i bez léčby sacubitril valsartanem

a u nemocných s i bez diabetes mellitus. Kromě toho empagliflozin snížil celkový počet hospitalizací a měl účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí. Tyto výsledky jsou plně srovnatelné s podobnou studií s dapagliflozinem publikované před rokem – studie DAPA-HF (5). Studie EMPEROR-Reduced zavazala ale těžší pacienty než studie DAPA HF, především s významně nižší ejekční frakcí levé komory, čemuž odpovídá i to, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem. Tato studie ukazuje i na to, že nemocní s výrazně nižší ejekční frakcí budou mít pravděpodobně větší prospěch z léčby SGLT2 inhibitory. Prospěch z léčby je především ve snížení hospitalizací pro srdeční selhání. Snížení celkové mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Důležitá je i informace, že empagliflozin snížil počet nemocných se zhoršením renálních funkcí. V subanalýze snížení renálních funk-

cí bylo pozorováno jen u placebové skupiny a ne u empagliflozinové. Toto odpovídá efektu SGLT2 inhibitorů u nemocných s diabetes mellitus ale bez srdečního selhání. Tento pozitivní efekt nebyl snížen nežádoucími účinky, i když uroinfekce byly mírně častější v empagliflozinové skupině. Nelišil se výskyt hypoglykemií, amputací dolních končetin ani zlomenin nohou. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, bylo pozorováno mírné snížení natriuretických peptidů a hmotnosti.

Závěr

Empagliflozin významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení renálních funkcí u pacientů se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním.

LITERATURA

1. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2020; 10: 1–10.
2. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–2536.

3. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845–854.
4. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a sta-

te of fasting mi-micry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020 Mar; 43(3): 508–511.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.